

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.13.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200424.1158.008.html\(2020-04-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200424.1158.008.html(2020-04-26))

## 肝脏子宫内位膜的诊疗 1 例并文献复习\*

刘洋<sup>1</sup>, 卿清<sup>2</sup>, 孙春意<sup>2</sup>, 李岱株<sup>2</sup>, 廖婧<sup>2</sup>, 周姣月<sup>2</sup>, 丁予露<sup>2</sup>, 于恒海<sup>3△</sup>  
 (昆明医科大学第二附属医院:1. 生殖医学科;2. 妇科;3. 肝胆胰外科一病区 650101)

**[摘要]** **目的** 探讨肝脏子宫内位膜的诊断和治疗方案。**方法** 回顾性分析 1 例肝脏子宫内位膜异位症患者的临床资料,并复习国内外相关文献。**结果** 该患者术前影像学提示肝占位可能,经手术治疗,术后组织病理学检查结果提示肝脏子宫内位膜异位囊肿,术后 4 个月随访肝脏囊肿再次出现。**结论** 肝脏子宫内位膜异位症是一种罕见疾病,临床上易误诊,确诊需依靠组织病理学。

**[关键词]** 子宫内位膜异位症;盆腔外子宫内位膜异位;肝占位;诊断,鉴别;文献复习

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)13-2090-05

## Diagnosis and treatment of endometrial cyst of the liver: a case report and literature review\*

LIU Yang<sup>1</sup>, QING Qing<sup>2</sup>, SUN Chunyi<sup>2</sup>, LI Daizhu<sup>2</sup>, LIAO Jing<sup>2</sup>,  
ZHOU Jiaoyue<sup>2</sup>, DING Yulu<sup>2</sup>, YU Henghai<sup>3△</sup>

(1. Department of Reproductive Medicine; 2. Department of Gynecology; 3. First Ward,  
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of  
Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnosis and treatment of endometrial cyst of the liver. **Methods** The clinical data of one patient with endometrial cyst of the liver were retrospectively analyzed, and the related literatures at home and abroad were reviewed. **Results** The preoperative imaging of this patient suggested that hepatic hydatidosis was possible. After surgical treatment, the results of postoperative histopathological examination suggested that hepatic endometriosis cyst was found. The liver cyst reappeared after 4 months follow-up. **Conclusion** Endometrial cyst of the liver is a rare disease that is easily misdiagnosed, and should be clearly diagnosed by histopathology.

**[Key words]** endometriosis; external pelvic endometriosis; focal liver lesions; diagnosis, differential; literature review

子宫内位膜异位症(endometriosis, EMs)系有功能的子宫内位膜组织异常存在于子宫以外,其可诱导慢性炎性反应,临床表现因人和侵犯部位不同而异,症状与月经周期密切相关,从盆腔疼痛、性交困难、月经紊乱和不孕,到完全无症状<sup>[1-2]</sup>。EMs 影响了 6%~10% 的生育期女性、2.5% 的绝经后女性甚至少数男性<sup>[3]</sup>。EMs 于 1860 年在盆腔内被发现,主要发生在盆腔脏器,以卵巢、宫底韧带最常受累<sup>[4-5]</sup>。然而其他部位,如大网膜、胃肠道、泌尿系统、淋巴结等部位也有描述<sup>[6-9]</sup>。盆腔外 EMs 在临床上并不罕见,而肝脏 EMs 却是盆腔外 EMs 中最罕见的疾病之一,因该病

发病率低,临床表现、影像学表现不典型,易误诊,组织病理学检查是确诊的金标准。本文现报道 1 例由本院肝胆胰外科一病区收治的肝脏 EMs 患者的临床资料,并复习国内外文献,以提高同行对本病的认识水平。

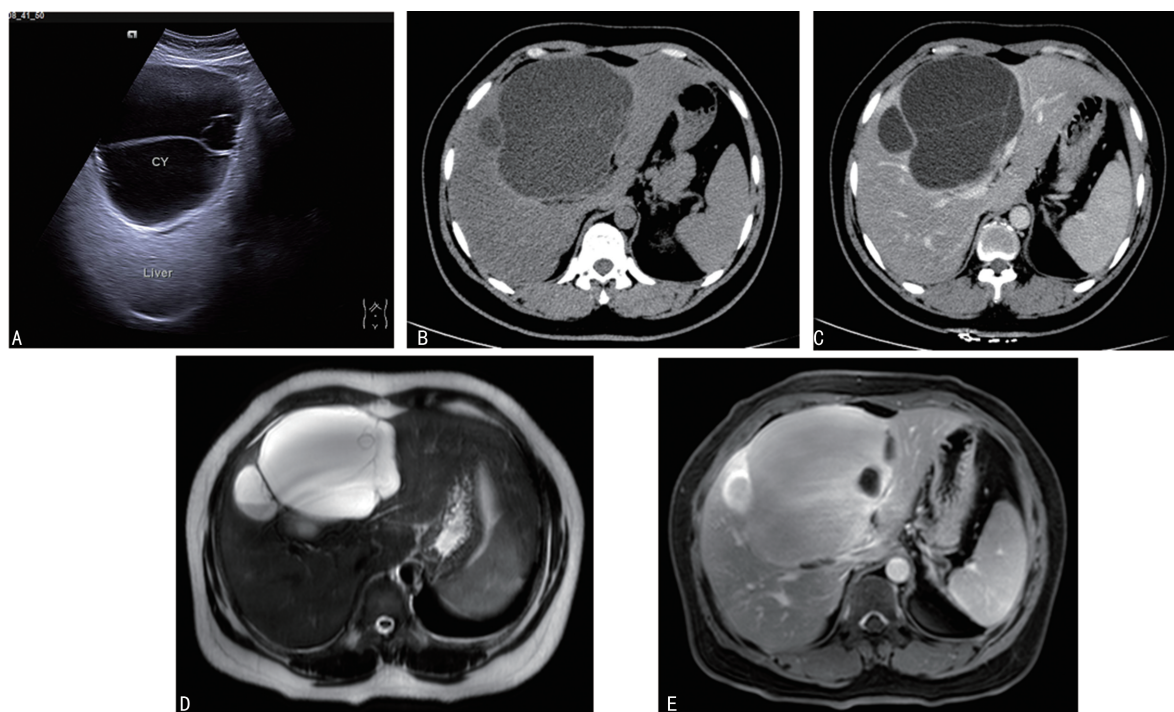
### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

患者,女,43 岁,因“发现肝占位 7 d”于 2018 年 8 月 7 日由本院肝胆胰外科一病区收治住院。患者自觉无特殊不适。既往体健,否认手术史;否认 EMs 史;否认肝炎、结核病史;否认牧区、疫区生活史。月经

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860515);2016 年云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养项目(H-201629);2018 年云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项面上项目[2018FE001(-055)];云南省万人计划“青年拔尖人才”培养项目(云人社发[2018]73 号)。

作者简介:刘洋(1979—),副主任医师,博士,主要从事妇科肿瘤与生殖内分泌研究。△ 通信作者,E-mail:yuhenghai51@126.com。



A: B 型超声影像; B: CT 平扫图像; C: CT 增强扫描图像; D: MRI 图像; E: MRI 增强扫描图像。

图 1 患者影像图

经期、周期及经量均正常，偶感痛经，疼痛轻微，能耐受。育有 2 子，均为顺产。专科查体：除上腹压痛外，其余体征均阴性。本研究通过本院伦理委员会审核。

1.2 辅助检查

(1) 实验室检查：肿瘤标志物糖类抗原 199 (CA199) > 1 000 U/mL (正常值 0~35 U/mL)，糖类抗原 50 (CA50) > 180 U/mL (正常值 0~25 U/mL)，铁蛋白 394.23 ng/mL (正常值 5.00~223.50 ng/mL)，糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、甲胎蛋白 (AFP) 水平在正常范围内，棘球蚴血清学呈阴性，其余血常规、肝炎相关抗体、肝功能等实验室检查未见明显异常。(2) 影像学检查：B 型超声显示，肝区探及 16.9 cm × 11.5 cm 一无回声结构，内可见多个条带状分隔，部分内透声欠佳 (图 1A)，提示单纯性囊肿与其他性质待鉴别。CT 显示，肝脏数个囊性结构，最大约 13.3 cm × 10.8 cm，其内可见分隔及小囊影，部分病变呈窦道样走形 (图 1B)，增强后分隔影强化 (图 1C)，周围组织器官受压，提示肝脏囊性结构，多考虑肝包虫病。磁共振成像 (MRI) 显示，肝左内叶、右前叶可见一不规则巨大团块 (数个囊性病灶及囊中子囊) 短及长 T1 长 T2 信号影，大小约 15.1 cm × 13.7 cm × 10.9 cm，边界清，内可见分隔 (图 1D)，增强扫描分隔有强化 (图 1E)，提示肝内巨大囊性包块，肝包虫病可能性大。

1.3 手术方法

结合以上病史及辅助检查，术前尚未能作出明确诊断，术前诊断：肝占位性病变，肝包虫病可能。于 2018 年 8 月 14 日在全身麻醉下行肝囊肿去顶减压术 + 肝部分切除 + 胆囊切除术。术中见肝脏左外叶

处有一囊肿，大小约 16 cm × 14 cm，部分囊肿紧贴门静脉，将肝门推向前方，其余肝组织大小正常，胆囊紧贴囊肿壁。切开囊性包块见咖啡色流出，吸尽内部囊液后切除肝表面囊肿壁大小约 12 cm × 10 cm，囊肿壁厚 0.5~1.0 cm 不等，内有网状分隔。

2 结果

2.1 病理诊断

组织病理学结果显示：(肝囊壁) 子宫内囊伴陈旧性出血，(肝组织) 子宫内囊伴陈旧性出血；免疫组织化学结果：CK7 (灶+)，CK19 (+)，EMA (+)，VIM (-)，CAM5.2 (+)，ER (间质+)，PR (-)，α-抑制素 (-)，actin (-)，CD34 (血管+)，Desmin (-)，KI-67 (±)，CEA (-)，见图 2。

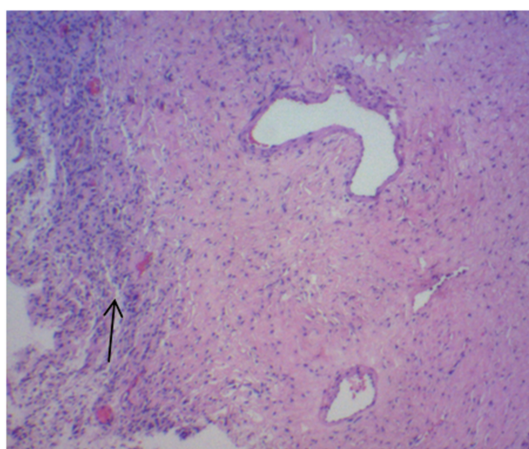


图 2 肝脏子宫内囊异位囊肿组织病理学图片 (苏木素-伊红染色, ×40)

2.2 随访



术后诊断:肝脏 EMs。术后 4 个月随访,上腹部 CT 显示:肝脏左内叶见数个囊性结构,最大者约 4.1 cm×4.0 cm,增强后无明显强化,提示肝左内叶多发囊肿;B 超显示:肝区探及多个无回声结构,大者约 4.6 cm×4.2 cm,盆腔内未探及异常结构,提示肝多发性囊肿。肿瘤标记物检测显示:CA125 44.90 U/mL,CEA、CA199、CA153 均在正常范围内。

### 3 讨 论

到目前为止,国内外公开可查询到的肝脏 EMs 报道仅 47 例<sup>[1,10-20]</sup>,其中包括国外 38 例,国内 9 例,国内外该病的发病年龄为 20~62 岁,平均(39.7±11.2)岁;13 例患者已无月经来潮,其中 10 例缘于子宫切除术后,因此,该病不应局限于育龄期女性,绝经后女性也不能排除;肝脏包块大小为 2~30 cm,平均(9.3±5.9)cm;大多数(70.2%)患者有症状,常伴有右上腹疼痛,43 例(91.5%)临床表现与月经周期无关;21 例(44.7%)有 EMs 史,23 例(48.9%)有盆腔手术史,因此,该病不应仅局限于 EMs 病史和盆腔手术史的患者;仅 10 例术前经肝穿刺活检后确诊;43 例(91.5%)患者接受手术探查,术后均诊断为肝脏 EMs;2 例分别予以达那唑、亮丙瑞林行保守治疗。

EMs 虽是良性疾病,但其在临床行为学上具有种植、侵袭、转移、难治愈、易复发等类似恶性肿瘤的特点,被称为“良性癌症”<sup>[12]</sup>。肝脏 EMs 的发病机制至今未阐明,学术界关于该病的发病机制有以下观点:(1)既往盆腔手术史使子宫内膜细胞经淋巴或血管播散至肝脏,即脉管播散理论<sup>[21]</sup>;(2)所有经体腔上皮化生来的成熟细胞能退化或转化为内膜基质,其也许在胚胎形成时就存在盆腔外子宫内膜异位,即体腔上皮化生理论<sup>[10]</sup>;(3)子宫内膜组织可随经血逆流种植于腹腔,甚至黏附于肝脏表面种植形成异位病灶,即植入理论<sup>[22]</sup>。另外,肝脏 EMs 的发生也与遗传、免疫及炎症等多种因素相关。

肝脏 EMs 的临床表现、辅助检查无特异性,术前明确诊断较困难。大多数肝脏 EMs 患者表现出与月经周期无关的间歇性腹痛,部分存在恶心、呕吐、性交困难、不孕、痛经和黄疸等表现,部分患者无任何症状,体检才被发现<sup>[23]</sup>。临床上大多数病例术前被认为是单纯性肝囊肿,只有在回顾病例时发现是 EMs<sup>[24]</sup>。目前,除了行组织病理活检外,没有针对肝脏 EMs 的 MRI、CT 或超声图像,同时亦没有敏感标志物能将该病从肝脏病变鉴别出来<sup>[13]</sup>。而肝穿刺活检是术前明确诊断的金标准,但经肝穿刺活检可能存在潜在不良反应,如出血、细胞扩散(肝组织活检中肝包虫病囊液外溢进腹腔内致过敏性休克、肝脏肿瘤腹腔内种植转移)、胆道渗漏等,因此,术前通常不会行肝穿刺活检,术前能明确诊断的病例并不多<sup>[1]</sup>。结合本病例,术前

肿瘤标志物异常且影像学提示肝包虫可能,未行肝穿刺的原因是避免包虫和肿瘤细胞扩散,这是术前明确诊断困难的原因之一。鉴于此,LIU 等<sup>[1]</sup>建议,系统运用术中快速冰冻病理检查有助于对疾病作出初步诊断,避免对肝脏组织进行不必要的切除,以降低复发率和病死率。

肝脏 EMs 需与肝包虫病、肝脓肿、肝脏肿瘤鉴别<sup>[23]</sup>。肝包虫病好发于牧区,一般有肝区胀痛,其典型影像学特征为“囊内囊”,囊内“双边征”等<sup>[25]</sup>,而本例患者 CT、MRI 符合肝包虫病特征;肝脓肿一般有明显临床表现,如发热、寒战、肝区疼痛及全身中毒表现等,脓腔密度信号可不均匀,增强后脓肿壁呈环形明显强化,脓腔和周围水肿带无强化,构成“环征”<sup>[26]</sup>;肝脏肿瘤多表现为囊实性肿块,动脉期明显强化,不均匀门脉期和肝实质期迅速下降<sup>[27]</sup>,因此也可与本病鉴别。另外,肿瘤标志物异常有利于囊腺瘤、囊腺癌与本病相鉴别。SHERIF 等<sup>[10]</sup>指出,任何年龄阶段的女性,不论有无 EMs 病史,肝脏 EMs 都应常规纳入肝脏占位的鉴别诊断中。

另外,通过文献复习发现,肝脏 EMs 患者的肿瘤标志物大部分在正常范围内。迄今为止,仅 BOURAS 等<sup>[28]</sup>报道过 1 例肝脏 EMs 的肿瘤标志物(CA153、CA199 和 CA125)升高情况,术前诊断为肝囊性肿瘤,而经过术后组织病理检查提示肝脏 EMs。BOURAS 等<sup>[28]</sup>称 CA153、CA199 和 CA125 升高提示与囊腺瘤、囊腺癌和转移有关,同时 CA199 和 CA125 也是 EMs 的敏感、高预测指标,有助于术前诊断,即使既往无 EMs 病史。本例患者肿瘤标志物以 CA199、CA50、铁蛋白升高为主,且 CA199 升高显著,术前多考虑肝脏肿瘤,但因术前影像学提示肝包虫可能,因此这也是术前未能明确诊断的原因之一。

因肝脏 EMs 极为罕见,目前对于该病的治疗方案尚不统一。DE RIGGI 等<sup>[29]</sup>提到对于有症状的患者应始终考虑将囊性子官内膜异位病灶切除。但是,目前还不确定是否应该对无症状的患者进行治疗,以避免 EMs 病灶对肝脏进行深部浸润致严重的并发症。另外 INAL 等<sup>[11]</sup>研究认为,使用激素和促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)可以减轻症状,短期内有效,但存在不良反应和长期依赖药物的风险。此外,虽然 EMs 的恶变率极低,但目前肝脏 EMs 引起的肉瘤和腺癌的病例已有报道,绝大部分学者仍建议直接经外科切除。关于手术方式的选择,DE RIGGI 等<sup>[29]</sup>认为腹腔镜与剖腹方式相比,其对于识别盆腔子宫内异位病灶更具有优势。EMs 的发病率逐渐升高,而由于手术仅能切除肉眼或腹腔镜下所见的 EMs 病灶,对于非典型病灶及位置深无法去除的病灶不能切除,因此,术后该病容易复发,其复发率高达

38%~51%<sup>[30]</sup>。SÀNCHEZ-PÉREZ 等<sup>[31]</sup>认为,手术切除范围应包括病灶及足够范围的肝组织,术后使用 GnRH-a 3~6 个月以降低复发率,并需长期随访观察。另外,有学者认为 EMs 病灶复发受 EMs 病灶周围血管化程度的影响,所以抑制血管内皮生长因子 A 成为 EMs 治疗的新方向<sup>[32]</sup>。

术后随访除了常规检测肿瘤标志物(CA125、CA199)、影像学检查外,血清学标志物如血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素(IL)-6 及 IL-8 可作为 EMs 的预后指标<sup>[33-35]</sup>。本研究病例,术后 4 个月的随访发现肝脏再次出现多发囊肿,且性质未明确。鉴于 EMs 具有较高的复发率,目前肝脏囊肿考虑肝脏 EMs 复发的可能性大,接下来将继续对该患者进行随访,明确目前肝脏囊肿的性质,进一步规范诊疗过程。

综上所述,肝脏 EMs 的发病率低,绝大多数患者的临床表现和影像学缺乏特异性,易误诊,组织病理检查是必要的,在不宜行肝穿刺活检的情况下,术中的快速冰冻病理检查显得尤为重要。此外,建议任何年龄阶段女性肝占位病变,无论有无 EMs 病史,肝脏 EMs 应常规纳入鉴别诊断中。

## 参考文献

- [1] LIU K,ZHANG W,LIU S,et al. Hepatic endometriosis;a rare case and review of the literature[J]. Eur J Med Res,2015,20(1):48.
- [2] DIOR U P,HEALEY M,CHENG C. A case of extensive diaphragmatic endometriosis diagnosed after liver retraction[J]. J Minim Invasive Gynecol,2018,25(6):948.
- [3] HAAS D,CHVATAL R,REICHERT B,et al. Endometriosis; a premenopausal disease? Age pattern in 42 079 patients with endometriosis [J]. Arch Gynecol Obstet,2012,286(3):667-670.
- [4] TANDON N,SHOWALTER J,SULTANA S,et al. Extrauterine adenomyoma of the liver in a 50 year old female with pelvic endometriosis [J]. Ann Clin Lab Sci,2017,47(2):208-212.
- [5] BRADY P C,MISSMER S A,LAUFER M R. Hepatic adenomas in adolescents and young women with endometriosis treated with norethindrone acetate [J]. J Pediatr Adol Gynec,2017,30(3):422-424.
- [6] 计子瑶,刘艳君,王学梅. US-CNB 诊断大网膜子宫内膜异位症 1 例[J]. 中国超声医学杂志,2019,35(5):429.
- [7] 孙屏,陈许蕾. 阑尾子宫内膜异位症伴急性阑尾炎 2 例报道[J]. 诊断病理学杂志,2018,25(1):55-57.
- [8] 张晓红,王建,陈必良,等. 泌尿系合并肠道深部浸润型子宫内膜异位症 3 例报道[J]. 现代妇产科进展,2018,27(3):238-239.
- [9] 韩扬,江燕,颜士杰,等. 宫颈癌伴盆腔淋巴结子宫内膜异位症 1 例[J]. 安徽医学,2017,38(4):531-532.
- [10] SHERIF A M,MUSA E R,KEDAR R,et al. Subcapsular hepatic endometriosis: case report and review of the literature [J]. Radiol Case Rep,2016,11(4):303-308.
- [11] INAL M,BIÇAKÇI K,SOYUPAK S,et al. Hepatic endometrioma;a case report and review of the literature[J]. Eur Radiol,2000,10(3):431-434.
- [12] 张盼,杨熙章. 肝脏子宫内膜异位症一例[J/CD]. 功能与分子医学影像学(电子版),2013,2(4):288-289.
- [13] 李嵩,陈永标,江艺. 肝脏子宫内膜异位症误诊为肝包虫病的诊断和治疗[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(5):395-397.
- [14] 范华刚,陈慧婷. 肝脏子宫内膜异位 1 例报告[J]. 实用临床医学,2016,17(11):53.
- [15] 叶盛开,陈丽,黎志国. 肝脏子宫内膜异位症 1 例[J]. 临床军医杂志,2008,36(5):694.
- [16] 张荣魁,王继萍,迟长亮,等. 肝内子宫内膜异位囊肿 1 例[J]. 中国医学影像技术,2015,31(6):970.
- [17] 吴瑾,唐良菘,贾英. 肝脏子宫内膜异位症 1 例[J]. 中国药业,2009,18(4):64.
- [18] 杨兴海,王成林,江勇. 肝脏子宫内膜异位症一例[J]. 中华普通外科杂志,2017,32(11):972.
- [19] 王葵,张小峰,李鹏鹏,等. 肝脏子宫内膜异位囊肿一例[J]. 中华肝胆外科杂志,2010,16(10):733.
- [20] 王克英,孔莹,于娜娜,等. 肝脏囊实性病变伴出血—请分析病变性质[J]. 临床放射性杂志,2017,36(7):921.
- [21] KERAMIDARIS D,GOURGIOTIS S,KOUTELA A,et al. Rare case of hepatic endometriosis as an incidental finding;difficult diagnosis of a diagnostic dilemma[J]. Ann Hepatol,2018,17(5):884-887.
- [22] GOLDSMITH P J,AHMAD N,DASGUPTA D,et al. Case hepatic endometriosis;a continu-

- ing diagnostic dilemma [J]. *HPB Surg*, 2009 (2009):407206.
- [23] 元传旺, 咸建春, 耿爱文, 等. 肝脏子宫内位异位症 1 例 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(1):94-96.
- [24] TOPTAS T, KARALOK A, UREYEN L, et al. Liver recurrence in endometrial cancer; a multi-institutional analysis of factors predictive of postrecurrence survival [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(7):707-715.
- [25] 袁雁雯, 凯撒尔, 管文举. 囊性肝包虫病的 CT 诊断 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(9):896-898.
- [26] 赵黎明, 路涛, 陈光文, 等. 肝脏黏液性囊性肿瘤的临床及影像学特点 (3 例报告并文献复习) [J]. *重庆医学*, 2019, 48(10):1754-1757.
- [27] 陈兆钧. 多层螺旋 CT 与磁共振成像在肝脏肿瘤诊断中的应用价值分析 [J]. *实用医技杂志*, 2018, 25(10):1113-1114.
- [28] BOURAS A F, VINCENTELLI A, BOLESŁAWSKI E, et al. Liver endometriosis presenting as a liver mass associated with high blood levels of tumoral biomarkers [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(3):e85-88.
- [29] DE RIGGI M A, FUSCO F, MARINO G, et al. Giant endometrial cyst of the liver; a case report and review of the literature [J]. *G Chir*, 2016, 37(2):79-83.
- [30] 董建新, 白洁, 陈燕. 亮丙瑞林微球蛋白联合腹腔镜手术对子宫内位异位的疗效及预后影响 [J]. *西部医学*, 2017, 29(5):662-665.
- [31] SÀNCHEZ-PÉREZ B, SANTOYO-SANTOYO J, SUÀREZ-MUÑOZ M A, et al. Hepatic cystic endometriosis with malignant transformation [J]. *Cir Esp*, 2006, 79(5):310-312.
- [32] 郭路路, 王伟, 郝敏. VEGF-A 在子宫内位异位症中的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(1):111-114.
- [33] 朱琳. 血清和腹腔液中 CA125、TNF $\alpha$  与子宫内位异位症患者的相关性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [34] 汤礼宾, 章志福, 麦丽兰. 血清 CA125、VEGF、MCP-1 在子宫内位异位症诊断中的应用价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(10):1085-1088.
- [35] 潘佳. VEGF、IL-6、IL-8 在子宫内位异位症患者血清和腹腔液中的表达及意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.

(收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-02-04)

(上接第 2089 页)

- [9] 徐娅, 杨常清, 蒋莉. 加味活络效灵丹联合盐酸羟考酮缓释片对晚期癌性疼痛的缓解作用及对生活质量的影响 [J]. *中医学报*, 2016, 31(7):949-952.
- [10] 杨维琦, 杨佩瑛, 范金财, 等. 去炎舒松用于预防隆胸术后包膜挛缩的实验研究 [J]. *中华整形外科杂志*, 2005, 21(5):368-371.
- [11] SHIN B H, KIM B H, KIM S, et al. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture [J]. *Biomater Res*, 2018, 37:22-37.
- [12] AZIMI F, FLITCROFT K, MATHIEU E, et al. Low-level laser treatment is ineffective for capsular contracture; results of the latcon randomized controlled trial [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 142(5):621e-631.
- [13] 徐皓. 积雪草的生物学特性及利用价值 [J]. *特种经济动植物*, 2005, 8(8):24-25.
- [14] LAM M C, WALGENBACH-BRÜNAGEL G, PRYALUKHIN A, et al. Management of capsular contracture in cases of silicone gel breast implant rupture with use of pulse lavage and open capsulotomy [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019, 43(5):1173-1185.
- [15] KIM B H, PARK M, PARK H J, et al. Prolonged, acute suppression of cysteinyl leukotriene to reduce capsular contracture around silicone implants [J]. *Acta Biomater*, 2017, 51:209-219.

(收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-02-14)